



국제약품규제조화위원회(ICH)

ICH 조화 가이드라인

속방성 고형 경구용 제제의 생물학적 동등성  
함량이 다른 제제의 생동성 시험 면제

M13B

초안

2025년 3월 13일 승인

*이 가이드라인은 적절한 ICH 전문가위원회가 작성했으며, ICH 절차에 따라 규제 당사자들의 검토를 거쳤다. 절차의 Step 4에서 최종 초안은 ICH 지역의 규제기관의 채택이 권고된다.*

M13B  
문서 이력

코드	이력	날짜
M13B	ICH 총회 회원이 Step 2로 승인하고 의견조회 실시	2025년 3월 13일

법적 공지: 이 문서는 저작원에 의해 보호되며 항상 이 문서의 저작권이 항상 ICH에 있다는 공증 하에 사용, 재생산, 다른 문서에 통합, 적용, 수정, 번역, 또는 배포될 수 있다. 본 문서가 어떠한 경우로든 적용, 수정, 또는 번역되는 경우 명확히 기재/표기를 하거나 변경이 이루어졌다는 사실을 확인하거나 원문서를 기반으로 한 합당한 단계를 거쳐야만 한다. 원문서의 적용, 수정, 또는 번역이 ICH에 의해 승인 또는 후원되었다는 표식은 어떠한 경우에도 금한다. 본 문서는 보증서 없이 “원문 그대로” 제공된다. 어떠한 경우라도 ICH 또는 원문의 저자는 문서 사용으로 야기된 모든 소송, 손상, 또는 기타 책임 사항에 대한 책임이 없다. 상기 명시된 허가사항은 제 3자가 제공하는 내용에는 적용되지 않는다. 따라서 저작권이 제 3자에게 있는 문서의 경우 재생산은 저작권 소지자로부터 허가를 받아야만 한다.

ICH 조화 가이드라인

경구용 속방성 제제의 생물학적 동등성  
추가 함량 생동성 시험 면제  
M13B

ICH 합의 가이드라인

목 차

1 서론 .....	1
1.1 목적 .....	1
1.2 배경 .....	1
1.3 적용 범위 .....	1
2 추가 함량에 대한 생동성 시험 면제 기준 .....	2
2.1 약물의 약동학적 용량 비례성 .....	2
2.2 다양한 함량 간의 정성적 및 정량적 조성(제조 및 제제 측면) .....	2
2.2.1 제제 조성 .....	3
2.2.2 고역가 완제의약품 .....	3
2.2.3 제조 공정 .....	3
2.3 용출 조건(최적화 및 밸리데이션 포함) .....	4
2.4 유사성 평가 .....	5
3 특정 주제 .....	7
3.1 고정용량 복합제 .....	7
3.2 상기 기준을 충족하지 못하는 경우의 브래케팅 접근법 .....	8
3.3 원료의약품의 불안정성 .....	9
4 문서 작성 .....	9
5 용어정의 .....	10

부록 I: 조성 비례성을 벗어나는 경우 고려사항 .....	13
부록 II: 비 고위험 완제의약품의 추가 함량 생동성시험 면제 가능성에 대한 의사결정 흐름도 .....	24

# 1 서론

## 1.1 목적

이 가이드라인은 하나 이상의 추가 함량에 대해 생동성 시험 면제를 받기 위한 권고사항을 제공하며, 이는 적어도 하나의 함량에 대해 *in vivo* 생물학적 동등성이 입증된 경우에 적용된다. 이 가이드라인은 정제, 캡슐, 경구 현탁용 과립/분말과 같이 약물이 전신 순환으로 전달하도록 설계된 속방성 경구용 고형제제의 개발 단계와 허가 후 단계 모두에 적용된다.

이 가이드라인의 권고사항을 준수하지 않을 경우 적절한 과학적 타당성이 제시되어야 한다. 새로운 접근법을 제안하거나 적용할 경우 신청자는 이에 대해 규제 당국과 의논할 것이 권고된다.

## 1.2 배경

전신에서 작용하는 속방성 경구용 고형제제의 생물학적 동등성은 주로 *in vivo* 약동학(PK) 생동성 시험 또는 *in vitro* 비교 용출시험을 통해 확립된다. 여러 함량의 완제 의약품의 경우, 적어도 하나의 함량에서 *in vivo* 생동성 시험을 통해 생물학적 동등성이 입증된 경우, 생물학적 동등성이 입증된 함량(즉, 생동성 시험 배치 함량)과 추가 함량 간의 *in vitro* 비교 용출시험을 기반으로 하나 이상의 추가 함량에 대해 *in vivo* 생동성 시험이 면제될 수 있다. 추가 함량에 대한 생동성 시험을 면제 받기 위해서는, 약동학적 용량 비례성, 제형 구성의 비례성, 및 특정 용출 조건에서의 용출 양상 유사성에 대한 구체적인 기준을 충족해야 한다.

M13B는 이러한 생동성 시험을 면제 받을 수 있도록 필요한 구체적인 기준을 제시함으로써, 추가 함량에 대해 *in vivo* 생동성 시험의 필요성을 줄이는 것을 목적으로 한다.

## 1.3 적용 범위

속방성 경구용 고형제제에 대한 약동학적 평가변수 기반의 생물학적 동등성 평

가에 적용 가능한 시험 설계 및 자료 분석의 과학적·기술적 측면은 속방성 경구용 고형제제에 대한 생물학적 동등성 가이드라인인 ICH M13A에 기술되어 있다.

M13B는 M13 시리즈의 두 번째 가이드라인으로, ICH M13A 가이드라인에 따라 적어도 하나의 함량에서 생물학적 동등성이 입증된 경우, 하나 이상의 추가 함량에 대해 면제를 받기 위한 완제의약품의 생물학적 동등성 입증에 관한 과학적·기술적 측면을 기술한다.

M13B는 추가 함량에 대한 생동성 시험 면제 기준을 다음 요건과 관련하여 설명한다: a) 약물(또는 고정용량 복합제(FDC)의 경우, 각 약물)의 약동학적 용량 비례성, b) 추가 함량과 생동성 시험용 배치 함량 간 원료의약품 및 첨가제의 제형 조성 비례성, c) 이 가이드라인에 기술된 용출 조건에서 확인된, 추가 함량과 생동성 시험용 배치 함량 간의 용출 양상 유사성.

추가 함량의 생물학적 동등성을 입증하기 위한 *in vitro-in vivo* 상관관계(IVIVC) 또는 기타 모델링 접근법과 같은 대체 방법은 M13B에서 상세히 다루지 않는다. 신청자가 대체 접근법을 제안하거나 적용하는 경우, 규제 당국과 협의할 것이 권장된다.

## 2 추가 함량에 대한 생동성 시험 면제 기준

### 2.1 약물의 약동학적 용량 비례성

ICH M13A에 자세히 설명되어 있듯이, 생동성 시험용 배치 함량의 선택은 약물(또는 고정용량 복합제의 경우 각 약물)의 약동학적 비례성을 기반으로 한다(ICH M13A, 2.1.6 참조).

### 2.2 다양한 함량 간의 정성 및 정량적 조성 (제조 및 제제 측면)

신청 품목의 함량이 다수인 경우, 각 제형과 생동성 시험용 배치 함량의 제형 간의 정성 및 정량적 관계를 기반으로 추가 함량에 대한 생동성 시험 면제가 가능할 수 있다.

### 2.2.1 제제 조성

생동성 시험 면제를 위해, 추가 함량의 내핵(core)은 생동성 시험용 배치 함량의 내핵과 정성적으로 동일해야 한다. 또한, 추가 함량의 내핵 조성은 생동성 시험용 배치 함량의 내핵과 정량적으로 비례해야 한다(즉, 각 함량은 동일한 성분을 동일한 비율로 포함해야 한다). 내핵 조성의 직접 비례에서 벗어나는 경우에는, 적절한 과학적 타당성이 검증되는 경우 예외적으로 인정될 수 있다(부록 I 참조).

생체이용률에 영향을 미치지 않을 것으로 예상되는 착색제 또는 착향제와 같은 첨가제는 일반적으로 함량 간 차이가 있을 수 있다.

추가 함량과 생동성 시험용 배치 함량 간에 비 기능성 정제 코팅/캡슐 피막 구성 성분(착색제를 제외)의 정성적 차이는 권장되지 않으며, 사용 시에는 정제 코팅/캡슐 피막 변경이 생체이용률에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료를 통해 타당성이 검증되어야 한다.

### 2.2.2 고역가 완제의약품

모든 함량에서 제형 내 원료의약품의 함량이 완제의약품 내핵 중량의 5% 이하인 경우, 다음 조건 중 하나를 충족하면 추가 함량에 대해 생동성 시험 면제가 가능하다.

- 추가 함량과 생동성 시험용 배치 함량 간에 완제의약품 내핵에 포함된 각 첨가제의 함량은 동일하며, 원료의약품의 함량만 변경된 경우
- 추가 함량과 생동성 시험용 배치 함량 간의 원료의약품(또는 해당되는 경우 고체 분산물 중간체) 함량 차이를 보정하기 위해 부형제/충전제의 함량만 변경되며, 그 외 첨가제의 함량은 모두 동일한 경우

### 2.2.3 제조 공정

추가 함량의 제조 공정은 생동성 시험용 배치 함량의 제조 공정과 동일해야 한다.

## 2.3 용출 조건(최적화 및 밸리데이션 포함)

추가 함량과 생동성 시험용 배치 함량 간에는 모든 조건에서 유사한 *in vitro* 용출 결과가 입증되어야 한다. 생동성 시험에 사용된 동일한 배치를 비교용출시험에도 사용해야 한다.

제품의 *in vitro* 용출 양상을 특성 분석하기 위한 비교 용출 시험에는 다음 조건이 적용되어야 한다:

- 장치: 약전 패들법 또는 회전검체통법 장치
- 용출액의 용량: 900 mL 이하
- 용출액의 온도:  $37 \pm 1^\circ \text{C}$
- 교반 속도: 패들법 장치 - 50 rpm

회전검체통법 장치 - 100 rpm

- 각 용출시험에는 추가 함량과 생동성 시험용 배치 함량 각각에 대해 최소 12개 제제를 사용해야 한다. 정제 또는 캡슐제를 제외한 속방성 경구 제형의 경우, 완제품 단위 제제 최소 12개에 대해 평가해야 한다.
- 모든 함량에 대해 생리학적인 조건을 포함하는 pH 범위에서 용출시험을 수행해야 한다. 모든 함량에 대해, pH 1.2, 4.5, 6.8을 포함하는 pH 1.2-6.8 범위의 세 가지 약전 용출액과 품질관리(QC) 용출액(단, 해당 용출액이 앞서 언급한 세 가지 약전 용출액 중 하나와 동일한 경우는 제외)를 포함한 복수의 용출액에서 용출시험을 수행해야 한다.
- 계면활성제는 용출시험법 설정 과정에서 적절하게 설정된 경우에 한하여, 품질관리 용출액에서만 사용할 수 있다.
- *In situ* 검출 방법을 사용하지 않는 경우, 검체 채취 시 여과 과정을 거쳐야 한다.
- 교차결합이 확인된 젤라틴 캡슐 또는 젤라틴 코팅 정제의 경우, 적절하게 타

당성이 검증되는 경우 효소 사용이 허용될 수 있다.

비교 *in vitro* 용출시험은 원료의약품의 분석을 위한 특정 용도 및 조건에 적합한 밸리데이션된 시험법을 사용하여 수행해야 한다.

용출 조건은 원료의약품의 용해도를 고려하여 설정해야 한다. 용해도가 제한적인 pH 조건에서는 모든 함량에서 완전한 용출이 이루어지지 않을 수 있으며, 이로 인해 함량 간 용출 양상이 달라질 수 있다. 이러한 용출 차이는 싱크 조건(sink condition)의 미충족으로 인해 발생할 수 있으며, 예를 들어 동일한 용기에서 동일 용량(예: 5 mg 정제 3정 vs. 15 mg 정제 1정)으로 시험하여 유사한 용출 양상이 확인되는 것으로 이를 입증할 수 있다. 만약 용기 내 개별 제제의 수가 과도하게 많아 실행이 불가능한 경우에는, 동일 함량의 대조약에서 동일한 용출 거동/경향이 관찰된다면, 이는 관찰된 초기 용출 양상 차이가 제제 요인보다는 pH 의존적 용해도와 같은 약물 고유의 특성에 기인함을 확인하는 데 적절한 것으로 간주된다.

과학적으로 타당성이 검증된 경우, 코닝(coning)과 같은 특정 문제를 해결하기 위해 다른 용출 조건(예: 약전 장비나 교반 속도 등)을 고려할 수 있다. 현탁제의 경우, 패들 장치를 사용할 때 교반 속도는 50 rpm을 권장한다. 타당한 근거가 있는 경우, 다른 교반 속도를 사용할 수 있다. 모든 시험 조건과 결과가 제공되어야 한다.

검체 채취 시점 설정에 대한 세부 사항은 2.4를 참조한다.

## 2.4 유사성 평가

용출 양상 유사성 시험 및 그 결과에서 도출된 결론은, 아래에 자세히 설명된 바와 같이 용출 양상이 적절하게 특성 분석된 경우에만 유효한 것으로 간주될 수 있다.

용출 양상 전체를 적절히 설명할 수 있도록 검체 채취 시점을 설정해야 한다. 용출 양상의 유사성을 평가하기 위해 평형 상태에 도달하는 데 소요되는 시간에 따라 검체 채취 시점의 수가 결정된다. 용출 양상을 충분히 설명하기 위해서는 최소 3개 이상의 시점(0분 제외)을 설정해야 하며, 가능하면 3개를 초과하는 시

점이 바람직하고, 마지막 시점은 추가 함량 또는 생물학적 시험용 함량 중 어느 하나가 용출 85% 이상에 도달한 시점이거나, 두 함량 모두 85% 미만의 용출 상태에서 평형에 도달한 직후로 설정해야 한다. 평형 상태는 평균 절대 용출량의 차이가 5% 미만인 세 개의 연속된 시점으로 정의된다. 용출 시험 및 검체 채취는 2시간을 초과할 필요는 없다. 검체 채취 시점은 추가 함량과 생동성 시험용 배치 함량 간의 차이 산출에서 의미 있는 기여를 할 수 있도록 선택해야 하며, 두 함량의 용출 양상 간 차이가 작고 변하지 않는 구간이 과도하게 반영되지 않도록 측정된 차이의 범위를 설정해야 한다. 용출 양상에서 가장 큰 변화가 발생하는 기간에는 더 자주 검체를 채취해야 한다. 추가 함량과 생동성 시험용 배치의 용출 양상은 동일한 시점으로 구성되어야 한다. 원칙적으로 유사성 계산에는 6개 이하의 시점만 포함되어야 한다.

속방성 경구용 고형제제의 용출 양상 유사성 결정 과정은 그림 1의 의사결정 흐름도에 설명되어 있다.

그림 1에 설명된 바와 같이, 추가 함량과 생동성 시험용 배치의 평균 용출 양상 모두에서 15분 이내에 약물의 85% 이상이 용출되는 경우(매우 신속한 용출), 추가적인 수학적 평가 없이 유사성이 있다고 결론지을 수 있다.

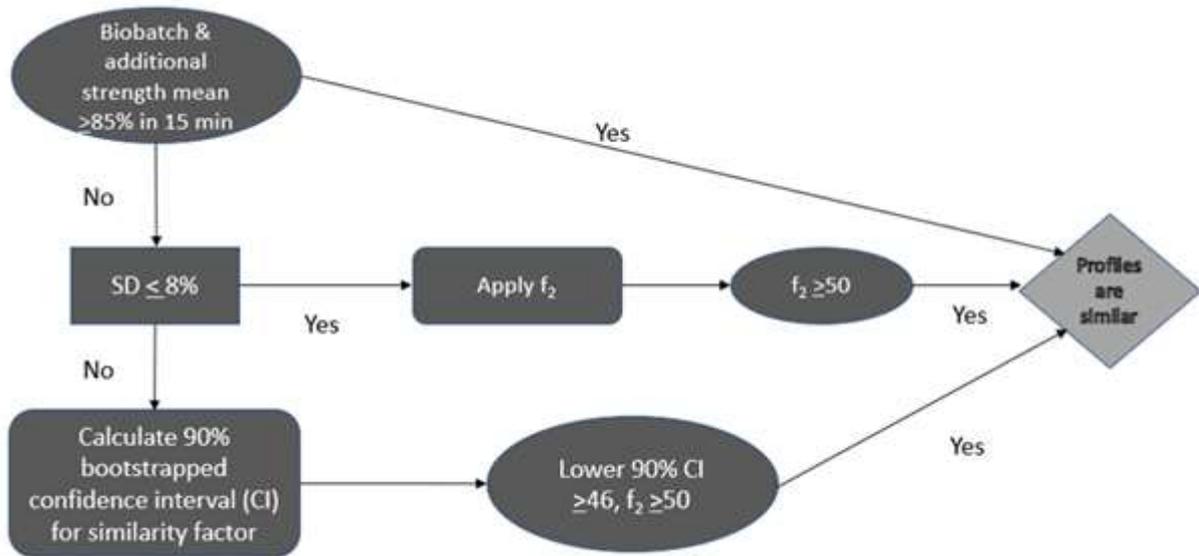
추가 함량 또는 생동성 시험용 배치 중 어느 하나에서 매우 신속한 용출보다 낮은 수준의 용출이 관찰되고, 두 제제 모두에서 모든 시점의 표준편차(SD)가 8% 이하인 경우, 유사성 인자( $f_2$ )의 추정값을 사용하여 용출 유사성을 판단할 수 있다.  $f_2$  값이 50 이상인 경우, 두 용출 양상은 유사한 것으로 판단할 수 있다.

높은 변동성은 모든 시점에서 표준편차(SD)가 8%를 초과하는 경우로 정의된다. 추가 함량 또는 생동성 시험용 배치 중 어느 하나에서 높은 변동성이 관찰되는 경우, 부트스트랩(bootstrapping) 방법론을 사용하여 유사성 인자의 90% 신뢰구간(CI)을 계산하는 것이 권장된다. 용출 유사성을 입증하기 위해서는, 유사성 인자에 대한 90% 부트스트랩 신뢰구간의 하한값이 46 이상이고, 점 추정값( $f_2$ )이 50 이상이어야 한다.

위에서 설명한 방법 및 기준은 용출이 불완전한 경우(즉 2시간 이내에 85%에 도

달하지 못하는 경우)에도 적용할 수 있다. 그러나 추가 함량과 생동성 시험용 배치 모두에서 최대 용출량이 10% 미만으로 평형 상태에 도달하는 경우에는 유사성 시험을 적용할 필요 없이 유사한 것으로 간주할 수 있다.

그림 1:  $f_2$ 를 사용한 용출 양상 유사성 결정을 위한 의사결정 흐름도



### 3 특정 주제

#### 3.1 고정용량 복합제

다양한 함량의 경구용 속방성 고정용량 복합제의 경우, ICH M13A 2.1.6에 명시된 것과 같이 함량에 대해 각 개별 원료의약품의 생물학적 동등성이 입증되어야 한다. 추가 함량에 대해서는 생물학적 동등성 면제를 적용할 수 있다.

고정용량 복합제가 단일 혼합물 또는 과립(단일층) 형태로 제제화된 경우, 추가 함량의 제형 조성 비율에 대해서는 2.2.1 및 부록 I에 명시된 권고사항이 적용된다. 고정용량 복합제에 포함된 개별 원료의약품에 대해 직접적인 비례 관계 조건이 충족되어야 한다. 고정용량 복합제에서 하나의 원료의약품 함량을 고려할 때, 다른 원료의약품은 부형제(즉, 희석제/충전제)로 간주할 수 있다. 이 경우에도 제형의 비례성 기준이 충족되어야 한다(2.2.1 및 부록 I 참조).

고정용량 복합제가 각 원료의약품을 분리된 층으로 제제화한 경우, 추가 함량의

제형에 대한 비례성 기준은 비 고정용량 복합제(non-FDC)의 기준을 따라야 하며(2.2.1 및 부록 I 참조), 각 층별로 독립적으로 평가되어야 한다.

고정용량 복합제에서 함량(또는 해당되는 경우, 층)이 비례적으로 제제화되지 않은 경우(2.2.1 및 부록 I 참조), 생물학적 동등성이 모든 함량에서 입증되어야 한다. 또는, 브래के팅(bracketing) 접근법을 적용하는 것이 가능할 수도 있다(3.2 참조).

고정용량 복합제에 포함된 개별 원료의약품에 대한 용출 자료를 제출해야 한다(2.3 참조). 하나의 고정용량 복합제 함량의 생물학적 동등성 입증으로 충분한 경우, 해당 함량이 용출 비교를 위한 생동성 시험용 배치가 되며, 추가 함량과 생동성 시험용 배치 간의 용출 유사성이 입증되어야 한다. 단일 성분 제제에 대한 3.2의 기타 용출 사례가 고정용량 복합제에도 적용될 수 있다.

### 3.2 상기 기준을 충족하지 못하는 경우의 브래케팅 접근법

함량 간의 정성적 유사성이 유지된다고 가정할 때, 다음 중 하나 이상의 이유로 두 개를 초과하는 함량에서 생물학적 동등성 평가가 필요한 경우에는 브래케팅 접근법을 사용할 수 있다.

- 함량 간 용출 유사성 부족(2.4 참조);
- 부록 I에 설명된 범위를 초과하는 내핵 성분 조성의 직접적인 비례성 이탈;  
또는
- 용량 비례적이지 않은 약동학(ICH M13A, 2.1.6 참조).

생물학적 동등성 평가를 위해 선택된 함량이 극단값을 대표하며, 나머지 함량의 모든 차이가 이러한 극단값의 함량 내에 있는 경우에는 해당 함량들에 대해서만 생동성 시험을 실시하면 충분하다(즉, 중간 함량에 대해서는 생동성 시험을 면제할 수 있다).

비례성 이탈로 인해 두 함량에서 공복 및 식후 조건 모두의 생물학적 동등성 평가가 필요한 경우, 한 함량에 대해서만 공복 및 식후 조건 모두의 생물학적 동등성을 평가하는 것이 충분할 수 있다. 다른 함량에 대해서는, 한 함량에서 수행된 시험의 선행 지식 및/또는 약동학 자료를 바탕으로 공복 또는 식후 조건 중

하나의 시험에 대한 면제의 타당성이 검증될 수 있다. 다른 함량에서 선택된 조건(공복 또는 식후)은 ICH M13A 2.1.5에 설명된 원칙을 따라야 한다.

용출 양상 비교는 고려 중인 상황에 따라 품질관리 조건 및 복수의 용출액 조건에서 유사성이 입증되어야 한다.

두 개 이상의 함량(예: 세 가지 함량)에서 생물학적 동등성이 입증되어야 하는 상황에서, 최저 및 최고 함량으로 *in vivo* 생동성 시험을 수행하고, 중간 함량은 최고 함량만 용량 비례성이 있는 경우, 최고 함량이 중간 함량과의 용출 비교를 위한 생동성 시험용 배치로 간주된다.

또 다른 예시로, 세 가지 함량이 있고 브래케팅 접근법을 적용하여 최저 및 최고 함량으로 생동성 시험을 수행하는 경우, 중간 함량과의 용출 비교를 위해 최저 및 최고 함량 모두가 생동성 시험용 배치로 간주된다. 생동성 시험용 배치 함량에서 유사한 용출이 확인된 경우, 중간 함량은 이들 중 어느 하나의 생동성 시험용 배치와 유사한 용출을 보여야 한다. 또는, 생동성 시험용 배치에서 용출 차이가 있는 경우, 중간 함량의 평균 용출 양상은 고함량 및 저함량의 용출 양상 사이에 위치해야 한다.

### 3.3 원료의약품의 불안정성

ICH M9의 생물약제학적 분류 체계(BCS) 기반 생동성 시험 면제 항목 2.1 및 2.2에 설명된 바와 같이, 일부 경우에는 원료의약품의 불안정성으로 인해 BCS에 따른 분류가 어려울 수 있다. 그러나 추가 함량에 대한 생동성 시험 면제 및 직접 비례성에서 허용 가능한 수준 1 또는 수준 2의 이탈을 인정받기 위해서(부록 I 참조), 신청자가 시간 의존적인 높은 용해도를 입증할 수 있는 추가 자료를 제출할 수 있다. 여기에는 용출 시험과 동일한 기간 동안 원료의약품 및 그 분해 산물의 농도 대비 시간 측정값이 포함될 수 있다. 시간 의존적인 높은 용해도를 입증할 수 있는 충분한 정보가 제공되지 않는 경우, 해당 원료의약품은 이 맥락에서 낮은 용해도로 간주되어야 한다.

## 4 문서 작성

신청자는 다음 내용을 포함하는 생동성 시험 면제 보고서를 작성해야 한다.

- 추가 함량에 대한 생동성 시험 면제 전략 및 생동성 시험용 배치 함량 선정에 대한 근거.
- 생동성 시험용 배치 함량 및 추가 함량의 정성적·정량적 조성, 단위당 첨가제의 양, 총 내핵 중량 중 각 성분이 차지하는 비율(%)을 포함한 표 형식의 목록. 직접 비례성 이탈이 있는 경우, 이에 대한 과학적 근거를 제시해야 한다.
- 다음 내용을 포함한 용출 양상 비교에 대한 사전 분석 계획:
  - 시험의 목적;
  - 모든 시험법 및 용출액에 대한 설명 및 장치, 탈기, 검체 채취 시 여과, 부피 등 용출 조건에 대한 정보를 포함한 실험 설정 및 시험법에 대한 상세한 설명. 분석 매개변수의 밸리데이션 및 적합성 평가 등 사용된 시험법 전체를 기술해야 한다;
  - 추가 함량 및 생동성 시험용 배치에 대한 배치 정보 [단위 용량(함량 및 함량시험), 제조 번호, 제조 일자 및 배치 규모, 사용기한];
  - 각 함량별 전체 제제 수. 추가 함량 및 생동성 시험용 배치 각각에 대해 최소 12개 제제의 자료를 사용해야 한다.
  - 검체 채취 시점의 개수 및 간격;
  - 유사성 평가 방법(2.4 및 그림 1 참조).
- 추가 함량 및 생동성 시험용 배치 함량의 개별 및 평균 용출 양상과 표 형식의 개별 및 평균 용출 결과값
- 용출 유사성 평가
- 결론

## 5 용어정의

### 부트스트랩(bootstrapping):

부트스트랩은 하나의 표본 데이터를 바탕으로, 해당 표본에서 복원 방식으로 재추출을 반복하여 무작위 표본들을 생성하고, 이를 통해 표본 분포를 만들어내는 절차이다.

### 생동성 시험용 배치의 함량(Biobatch strength):

*in vivo* 생물학적 동등성 시험(들)에 사용된 완제의약품의 함량

### 브래케팅 접근법(Bracketing approach):

모든 함량의 생물학적 동등성을 입증하기 위해 극단값 함량에서 생동성 시험을 수행하는 접근법. 모든 함량의 생물학적 동등성을 입증하기 위해, 극단값 함량에서 생동성 시험을 수행하면 충분하다(즉, 중간 함량에 대해서는 생동성 시험 면제 가능).

### 내핵(Core formulation):

정제의 필름코팅이나 캡슐의 캡슐 피막을 제외한 완제의약품을 구성하는 활성 성분 및 비활성 성분

### 극단값 함량(Extreme strength):

구성 성분 차이가 가장 큰 완제의약품의 함량. 항상 그런 것은 아니지만 일반적으로 가장 높은 함량과 가장 낮은 함량이 해당.

### $f_2$ (추정 유사성 인자):

$f_2$ 는 유사성 인자로 두 용출 양상을 비교하기 위한 모델 비의존적인 지표이다.

$$f_2 = 50 \cdot \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{P} [\sum_{j=1}^P (R_j - T_j)^2]}}$$

$f_2$ 는 추정 유사성 인자이며, P는 시점의 수,  $R_j$ 는 시험 시작 후 j번째 시간에서 생동성 시험용 배치(대조약) 함량에 대한 검체 평균 용출률(%),  $T_j$ 는 시험 시작 후 j번째 시간에서 시험약 함량에 대한 검체 평균 용출률(%)을 의미한다.

### 고정용량 복합제(Fixed dose combination):

두 개 이상의 원료의약품을 포함하는 단일 제형.

### 고역가 완제의약품(High potency drug product):

모든 함량에서 특정 원료의약품의 제형 내 중량 백분율(%w/w)이 내핵 중량의 5% 이하인 완제의약품.

#### IVIVC:

제형의 *in vitro* 특성(일반적으로 약물의 용출 또는 방출 속도나 정도)과 관련된 *in vivo* 반응(예: 혈중 약물 농도 또는 흡수된 약물의 양) 사이의 관계를 설명하는 예측 수학 모델

#### 비기능성 코팅(Non-functional coating):

제형의 용출/방출 특성에 영향을 미치지 않는 코팅. 이 가이드라인에서는 정상, 안정성 또는 함량 구분 등의 목적을 위해 설계된 코팅을 생물학적 동등성 판단에 있어 비기능성으로 간주한다.

## 부록 I: 직접적인 조성 비례성 일탈에 대한 고려사항

적절한 과학적 근거로 함량 간 내핵의 직접 비례성 일탈을 고려해 볼 수 있다. 직접 비례성 일탈에 대한 근거는 해당 제품의 제약 개발 프로그램을 통해 입증되어야 한다. 직접 비례성 일탈의 타당성 검증은 원료의약품의 생물약제학적 특성, 완제의약품의 제형 및 제조 특성의 복잡성, 각 제품 함량의 용출 특성을 모두 고려하여야 한다.

제약 개발 프로그램에서 직접 비례성 일탈에 대한 근거가 제시되는 경우, 원료의약품의 BCS에 따라 정의된 용해도 특성(ICH M9 참조)이 추가 함량의 생물학적 동등성 면제 적용 여부 또는 일탈의 타당성을 검증하기 위한 추가적인 생물학적 동등성 자료가 필요한지 여부를 판단하는 데 있어 주요 고려 요소가 된다.

높은 용해도의 원료의약품을 포함하는 추가 함량의 직접 비례성 일탈은 상대 생체이용률에 미치는 잠재적 영향 측면에서 위해성이 낮다. 따라서 추가 함량의 내핵 총중량이 비례성을 가정한 이론적 총중량 대비 20%를 초과하지 않고, 품질 관리 및 복수의 용출액 조건에서 용출 양상의 유사성이 입증되는 경우 적절하게 타당성이 검증된다면, 첨가제 기능에 기반한 첨가제 양의 차이는 표 1에 제시된 수준 2 차이까지 고려할 수 있다.

용해도가 낮은 원료의약품을 포함하는 추가 함량의 직접 비례성 일탈은 상대적 생체이용률에 미치는 잠재적 영향 측면에서 위해성이 더 높기 때문에 일반적으로 권장되지 않으며, 강력한 과학적 근거가 필요하다. 신청자는 이러한 일탈이 필요하게 된 제약 개발상의 필요성, 제품의 복잡성, 추가 함량과 생동성 시험용 배치 함량 간의 용출 양상의 품질관리 및 복수의 용출액 조건에서 위해성 기반 평가를 제시하여야 한다. 다음 사항에 근거하여 적절히 타당성이 검증되는 경우, 일탈이 허용될 수 있다.

- 1) BCS 용해도가 낮은 원료의약품을 포함하는 제품의 경우, 다음 조건을 충족하는 경우에는 최대 수준 2 차이까지 일탈(표 1 참조)을 고려할 수 있다.
  - a. 품질관리 조건 및 최소한 하나의 복수의 용출액(계면활성제 미함유) 조건(2.3 참조)에서 최소한 신속 용출(30분 이내에 용출  $\geq 85\%$ ) 입증

- b. 직접 비례성을 가정한 추가 함량 제형의 이론적 내핵 총중량 대비 추가 함량의 내핵 총중량 일탈이 20%를 초과하지 않음.
- 2) BCS 용해도가 낮은 원료의약품을 포함하는 제품의 경우, 다음 조건을 충족하는 경우에는 수준 1 차이까지의 일탈(표 1 참조)을 고려할 수 있다.
- a. 최소한 품질관리 용출액에서 신속 용출 입증
  - b. 품질관리 용출액 조건을 제외한 최소 하나의 복수의 용출액(계면활성제 미 함유) 조건에서  $f_2$  양상을 비교하기 위한 충분한(즉, 최소 10%)의 용출 관찰
  - c. 직접 비례성을 가정한 추가 함량 제형의 이론적 내핵 총중량 대비 추가 함량의 내핵 총중량 일탈이 10%를 초과하지 않음.

모든 경우에 있어, 품질관리 및 복수의 용출액 조건에서 용출 양상 비교를 통해 유사성이 입증되어야 한다.

비 고위험 제품의 생물학적 동등성 면제 기준의 해석에 대한 내용은 부록 II를 참조한다.

### 고위험 제품

용해도가 낮은 원료의약품을 포함하고 제형-제조(공정/기술)를 통해 약동학적 성능이 향상된 완제의약품의 추가 함량의 직접 비례성 일탈은 상대 생체이용률에 미치는 잠재적 영향 측면에서 위해성이 상당히 높으며, 이에 대해서는 ICH M13A 2.1.5를 참조한다. 이러한 고위험 완제의약품의 경우, 제형의 복잡성으로 인해, 고용화 제형에서 분산 첨가제와 같이 제형 내에서 용해 보조제 또는 전달 매트릭스로 기능하는 첨가제는 추가 함량과 생동성 시험용 배치 함량 간에 직접 비례성을 유지하여야 한다. 중간체 고용화 제형을 사용하는 제품의 경우, 서로 다른 함량 간에 동일한 중간체를 비례적으로 사용하여야 한다. 나머지 첨가제에 대한 비례성 일탈은 높은 수준으로 타당성이 검증된 경우에만 고려되며, 타당성이 검증된 경우 해당 일탈은 수준 1(표 1 참조) 이내여야 한다. 이때 품질관리 및 최소 하나의 복수의 용출액 조건에서 최소한 신속 용출이 입증되고, 추가 함량의 내핵 총중량이 직접 비례성을 가정한 이론적 총중량 대비 10%를 초과하지 않아야 한다. 용출 양상 비교는 품질관리 및 복수의 용출액 조건에서 유사성이

입증되어야 한다.

표 1: 생동성 시험용 배치의 함량 대비 내핵 첨가제 함량에서 허용 가능한 수준 1 및 수준 2 수준 제형 변경은 생동성 시험 면제를 위한 과학적 정당성과 함께 고려되어야 하며, 이는 백분율(w/w)로 표현된다\*

첨가제 배합목적	함유율 차 (% w/w)	
	수준 1	수준 2
부형제	5	10
붕해제		
전분	3	6
기타	1	2
결합제	0.5	1
활택제		
스테아린산염	0.25	0.5
기타	1	2
유동화제		
탈크	1	2
기타	0.1	0.2
첨가제 변경의 총 절대값(%)	5	10

\* 표 1 주석 - 이 표는 추가 함량과 생동성 시험용 배치 함량 간에 직접 비례성이 설정될 수 없는 경우, 첨가제 함량에서 허용 가능한 편차 수준을 제시한다. 표에 기능이 명시되지 않은 첨가제(예: 계면활성제)는 함량 간에 직접 비례성이 유지되어야 한다. 이러한 첨가제에 대한 비례성 일탈이나 위에서 설명한 범위를 초과하는 첨가제 함유율 차는 일반적으로 허용되지 않으며, 생동성 시험용 배치 함량과의 적절한 가교를 입증하기 위한 추가적인 자료가 요구된다.

생동성 시험 면제 원칙 적용 사례

사례 1: 제형 조성의 직접 비례성

해당 완제의약품은 5 mg 및 10 mg 함량으로 개발되었다. 10 mg 함량(생동성 시험용 배치)으로 생동성시험을 수행했으며, 공고된 10 mg 대조약과 비교하였다. 아래 표에 제시된 바와 같이, 추가 함량(5 mg)의 제형은 생동성 시험용 배치 함량의 제형 조성 과 직접 비례성이 있다. 용출 유사성에 대한 기준을 만족하는 경우, 5 mg 함량은 생동성 시험 면제가 가능하다.

구성 성분	배합목적	함량(표시량 기준)				
		10.0 mg		5.0 mg		추가 함량의 내핵 중량 대비 절대 % 차이
				추가 함량, 직접 비례성		
		단위별 첨가량		단위별 첨가량		
		mg	%*	mg	%*	
<b>건식 혼합</b>						
약물 A	주성분	10.0	6.7	5.0	6.7	--
무수유당	부형제	128.8	85.9	64.4	85.9	0.0
프리 젤라티나이즈드 전분	결합제	7.4	4.9	3.7	4.9	0.0
탈크	활택제	3.0	2.0	1.5	2.0	0.0
<b>활택 공정</b>						
스테아르산 마그네슘	활택제	0.8	0.5	0.4	0.5	0.0

합계		150.0	100.0	75.0	100.0	
첨가제 변경의 총 절대값(%)						0.0
추가 함량의 내핵 총중량 편차의 절대값(%)					0.0	

\*각 성분은 총 기준량 대비 백분율로 표시됨

## 사례 2: 직접 비례 조성에서의 허용 가능한 수준 1 편차

용해도가 낮은 주성분을 포함하는 5 mg 및 10 mg 함량의 제형이 개발되었다. 10 mg 함량(생동성 시험용 배치)을 사용하여 생동성시험을 수행했으며, 공고된 10 mg 대조약과 비교하였다. 비교용출에 관해서는, 품질관리 용출액과 세 종류의 용출액(복수의 용출액 중 적어도 하나에서 10%를 초과하는 용출이 관찰됨)에서 용출 유사성이 입증되었으나, 최소한 신속 용출이 품질관리 용출액에서만 관찰되었다.

구성 성분	배합목적	함량(표시량 기준)					
		10.0 mg		5.0 mg		5.0 mg	
				추가 함량; 이론적 직접 비례	추가 함량; 직접 비례성 일탈	추가 함량의 내핵 중량 대비 절대 % 차이	
		단위별 첨가량		단위별 첨가량		단위별 첨가량	
		mg	%*	mg	%*	mg	%*

건식 혼합								
약물 A	주성분	10.0	6.7	5.0	6.7	5.0	6.2	--
무수유당	부형제	128.8	85.9	64.4	85.9	69.3	86.6	0.7
프리젤라티나이즈드 전분	결합제	7.4	4.9	3.7	4.9	3.7	4.6	0.3
탈크	유동화제	3.0	2.0	1.5	2.0	1.5	1.9	0.1
활택 공정								
스테아르산 마그네슘	활택제	0.8	0.5	0.4	0.5	0.5	0.6	0.1
합계		150.0	100.0	75.0	100.0	80.0	100.0	
첨가제 변경의 총 절대값(%)								1.2
추가 함량의 내핵 총 중량 편차의 절대값(%)**						6.67		

\*각 성분은 총 기준량 대비 백분율로 표시됨

\*\*제안된 추가 함량과 해당 함량의 이론적인 직접 비례성 간의 총 내핵 중량 절대 차이를, 이론적 직접 비례성의 총중량으로 나눈 뒤 100을 곱한 값 (예:  $(80-75)/75 \times 100 = 6.7\%$ )

위 표에 제시된 바와 같이, 추가 함량(5 mg)의 제형 조성은 생동성 시험용 배치와 비교할 때 직접 비례하지 않는다. 각 첨가제의 % w/w 차이는 표 1에 명시된 허용 가능한 수준 1 일탈 기준을 충족하며, 추가 함량의 총 내핵 중량은 직접 비례성을 가정한 이론적 추가 함량 제형의 총 내핵 중량에서 10%를 초과하여 일탈하지 않는다. 부록 II에 제시된 바와 같이, 5 mg 함량은 생동성 시험 면제가 가능하다.

### 사례 3: 기준을 충족하지 않는 수준 1의 직접 비례성 일탈

용해도가 낮은 주성분을 포함하는 5 mg 및 10 mg 함량의 제형이 개발되었다. 10 mg 함량(생동성시험용 배치)을 사용하여 생동성시험을 수행했으며, 공고된 10 mg 대조약과 비교하였다. 비교용출에 관해서는, 품질관리 용출액과 세 종류의 용출액에서 용출 유사성이 입증되었으며(복수의 용출액 중 적어도 하나에서 10%를 초과하는 용출이 관찰됨), 최소한 신속 용출이 품질관리 용출액에서만 관찰되었다.

구성 성분	배합목적	함량(표시량 기준)						
		10.0 mg		5.0 mg		5.0 mg		추가 함량의 내핵 중량 대비 절대 % 차이
				추가 함량; 이론적 직접 비례성 버전		추가 함량; 직접 비례성 일탈		
		단위별 첨가량		단위별 첨가량		단위별 첨가량		
		mg	%*	mg	%*	mg	%*	
<b>건식 혼합</b>								
약물 A	주성분	10.0	6.7	5.0	6.7	5.0	5.6	--
무수유당	희석제/충전제	128.8	85.9	64.4	85.9	77.6	87.5	1.6
프리젤라티나이즈드 전분	결합제	7.4	4.9	3.7	4.9	4.0	4.5	0.4
탈크	활택제	3.0	2.0	1.5	2.0	1.5	1.7	0.3
<b>윤회 공정</b>								
스테아르산 마그네슘	윤회제	0.8	0.5	0.4	0.5	0.6	0.7	0.2
합계		150.0	100.0	75.0	100.0	88.7	100.0	

첨가제 변경의 총 절대값(%)								2.5
추가 함량 내핵 총중량 편차의 절대값(%)**						18.3		

\*각 성분은 총 기준량 대비 백분율로 표시됨

\*\*제안된 추가 함량과 해당 함량의 이론적 직접 비례성 간의 내핵 총중량 절대 차이를, 이론적 직접 비례성의 총중량으로 나눈 뒤 100을 곱한 값(예:  $(80-75)/75 \times 100=6.7\%$ )

위 표에 제시된 바와 같이, 추가 함량(5 mg)의 조성은 생동성시험용 배치와 비교할 때 직접 비례하지 않는다. 각 첨가제제의 % w/w 차이는 표 1에 명시된 허용 가능한 수준 1 일탈 기준을 충족하지만, 추가 함량의 내핵 총중량이 직접 비례성을 가정한 이론적 추가 함량 제형의 내핵 총중량에서 10%를 초과하여 일탈한다. 부록 II에 제시된 바와 같이, 현재 가용한 자료로는 5 mg 함량에 대한 생동성시험 면제가 인정되지 않으며, 이를 입증하기 위한 추가 자료가 필요하다.

#### 사례 4: 고정용량 복합제(FDC)에 적용된 브래케팅 접근법 사례

용해도가 낮은 주성분(약물 A)과 용해도가 높은 주성분(약물 B)을 포함하는 네 가지 함량의 단일 정제 형태의 고정용량 복합제가 개발되었다. 각 함량에서 약물 A의 양은 일정하게 유지되며, 약물 B의 양은 함량에 따라 달라진다. 모든 함량은 동일한 내핵 중량을 기준으로 제형이 설계되었다.

약물 A의 경우, 품질관리 용출액과 세 종류의 용출액에서 용출 유사성이 입증되었으며(복수의 용출액 중 적어도 하나에서 10%를 초과하는 용출이 관찰됨), 최소한 신속 용출이 품질관리 용출액에서만 관찰되었다. 약물 B의 경우, 품질관리 용

출액과 세 종류의 용출액에서 용출 유사성이 입증되었다.

구성 성분	배합목적	합량(표시량 기준)								최고 함량 대비 최저 함량의 내핵 중량에 대한 절대 백분율 차이
		40 mg/20 mg		40 mg/15mg		40 mg/10mg		40 mg/5 mg		
		단위별 첨가량		단위별 첨가량		단위별 첨가량		단위별 첨가량		
		mg	%*	mg	%*	mg	%*	mg	%*	
약물 A	주성분	40.0	10.0	40.0	10.0	40.0	10.0	40.0	10.0	--
약물 B	주성분	20.0	5.0	15.0	3.8	10.0	2.5	5.0	1.2	--
무수유당	부형제	320.0	80.0	325.0	81.2	334.0	83.5	339.0	84.8	4.8
프리젤라티나이 즈드 전분	결합제	10.0	2.5	10.0	2.5	10.0	2.5	10.0	2.5	0.0
스 테 아 르 산 마그네슘	활택제	10.0	2.5	10.0	2.5	6.0	1.5	6.0	1.5	1.0
합계		400.0	100.0	400.0	100.0	400.0	100.0	400.0	100.0	
첨가제 변경의 총 절대값(%)										5.8

약물 A를 기준으로 한 이론적 직접 비례성 대비 추가 함량의 내핵 총중량 절대 편차(%)		--	0.0	0.0	0.0	
---	--	----	-----	-----	-----	--

\*각 성분은 총 기준량 대비 백분율로 표시됨

부형제의 용량은 최고 함량에서 최저 함량까지 단계적으로 조정되었으며, 활택제 용량은 함량에 따라 두 가지 다른 양으로 포함되어 있다.

약물 A와 관련하여 고려해야 할 사항: 최고 함량과 최저 함량 간의 활택제 % w/w 차이가 표 1에 명시된 수준 1 허용 편차 범위를 벗어난다. 또한, 첨가제 변경의 총 절대값(% w/w)이 표 1에 제시된 수준 1 편차에서 허용되는 총 차이 범위를 초과한다.

약물 B와 관련하여 고려해야 할 사항: 각 함량에서 원료의약품의 함량이 내핵 총중량의 5% 이하이므로, 고역가 의약품에 적용되는 원칙을 적용할 수 있다(2.2.2 참조). 따라서 각 함량에서 원료의약품의 함량이 달라질 수 있다. 그러나 약물 A에 대해 앞서 논의된 첨가제 편차는 고려되어야 한다.

상기 요소들을 종합적으로 고려할 때, 최고 함량(40mg/20mg)으로 수행된 생동성시험에 따라 낮은 함량에 대해 생동성시험 면제를 적용하는 것은 적절하지 않다. 그러나 각 함량의 제형 차이가 최고 함량(40mg/20mg)과 최저 함량(40mg/5mg) 사이에 브래케팅되어 있으므로, 최저 및 최고 함량에서 각각 수행된 생동성 시험에 따라 중간 함량(40mg/10mg) 및

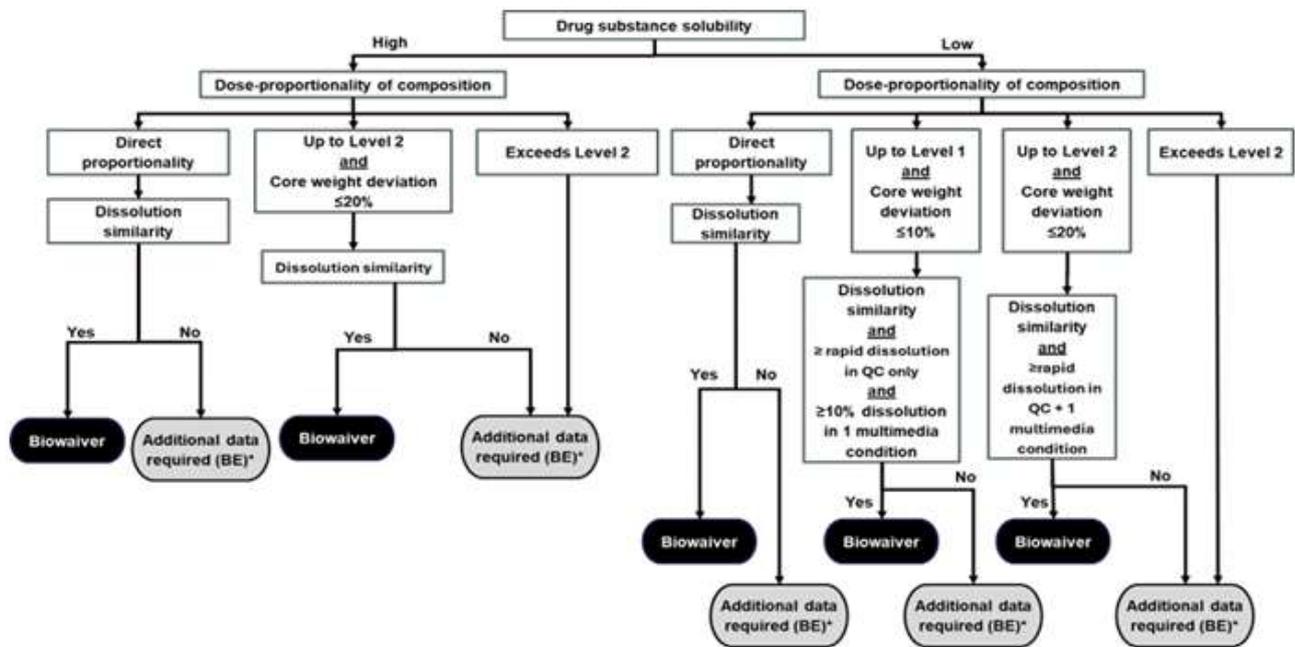
40mg/15mg)의 생동성 시험 면제가 가능할 수 있다.

용출과 관련하여, 3.2 항목에서 논의된 바와 같이 생동성 시험용 배치 간에 용출 유사성이 확인된 경우, 중간 함량은 이들 생동성시험용 배치 중 하나와 비교 시, 유사한 용출을 나타내야 한다. 또는 생동성시험용 배치 간에 용출 양상이 상이한 경우, 중간 함량의 평균 용출 양상은 해당 두 생동성 시험용 배치의 용출 범위 내에 위치해야 한다.

부록 II: 비 고위험 완제의약품의 추가 함량 생동성시험 면제 가능성에 대한 의사결정 흐름도

비 고위험 및 비 고역가 완제의약품의 추가 함량에 대해 생동성시험 면제의 적용 가능성을 판단할 때는, 아래의 의사결정 흐름도를 기준으로 평가해야 한다.

그림 2: 비 고위험 제품의 생동성시험 면제 가능성 판단을 위한 의사 결정 흐름도\*



\*주석:

추가 자료 필요(생동성) - 용량 비례성 및/또는 비교 용출 자료만으로는 생동성 시험 면제의 근거가 되지 않는다. 추가 함량은 생동성시험을 통해 입증되어야 한다. 일부 상황에서는 브래케팅 접근법이 적용될 수 있다(3.2 참조). 또는, 해당 규제 기관이 동의할 경우, 추가 함량을 뒷받침하는 근거로 IVIVC 또는 기타 모델링 접근법이 고려될 수 있다.

내핵 중량 편차 - 직접 비례성을 가정한 추가 함량의 이론적 내핵 총중량 대비, 추가 함량의 내핵 총중량의 백분을 편차(부록 I 참조).

직접 비례성 - 각 함량이 동일한 성분을 동일한 비율로 함유(2.2 참조).

용출 유사성 - 2.4 참조.

수준 1 또는 수준 2 - 부록 I, 표 1 참조.